



Guy Meyer

Maladie veineuse thromboembolique chez les patients atteints d'un cancer

La maladie veineuse thromboembolique est une des complications les plus fréquentes au cours du cancer. Si des facteurs de risque spécifiques à cette population ont été mis en évidence, la place de la prophylaxie prolongée n'est pas encore clairement définie en raison du nombre élevé des malades à traiter pour éviter une thrombose dans une population peu sélectionnée.

Ce qui est nouveau

Les HBPM sont poursuivies sans relais oral pendant au moins 3 à 6 mois quand la thrombose survient au cours d'un cancer.

Un score de prédiction des thromboses validé est disponible pour les patients atteints de cancer.

Le traitement préventif au long cours par HBPM permet de réduire significativement les thromboses au cours du cancer, mais le nombre de malades à traiter est trop important pour mettre ce traitement en œuvre.

Les embolies pulmonaires découvertes de façon fortuite doivent être traitées comme celles qui sont découvertes à l'occasion de symptômes.

Le traitement de maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer repose sur l'utilisation prolongée des héparines de bas poids moléculaire (HBPM), au moins pendant les 3 à 6 premiers mois, mais cette thérapeutique n'est encore pas administrée dans un nombre significatif de cas. Le choix du traitement ultérieur ne repose pas sur des bases solides et doit être individualisé.

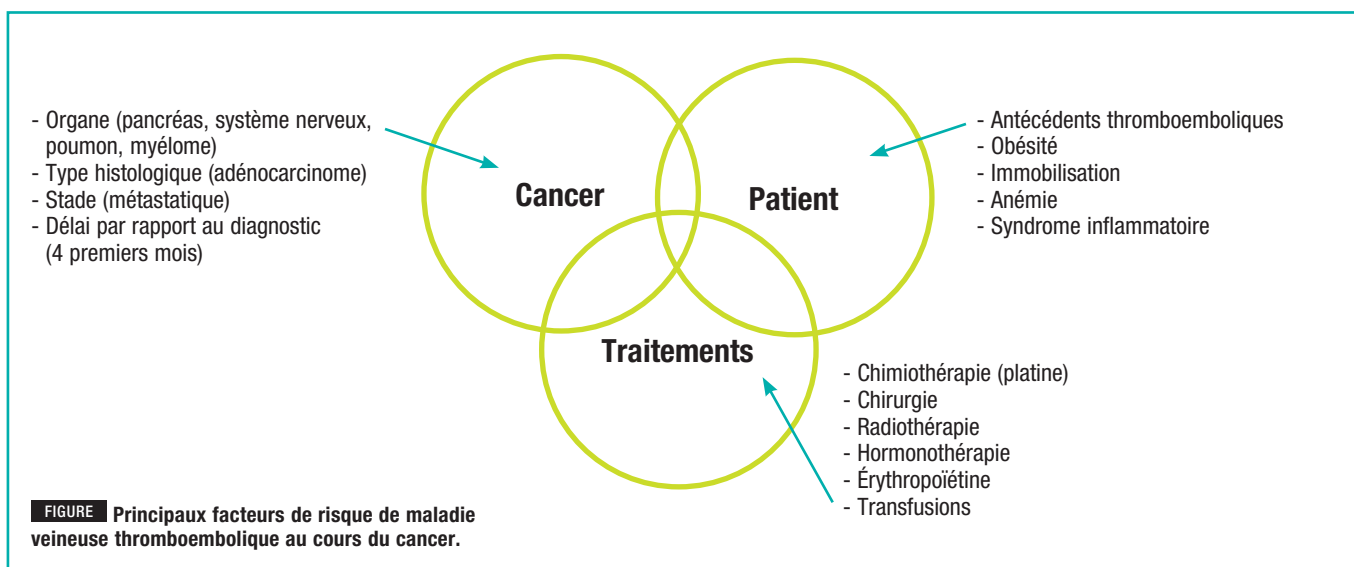
Physiopathologie

La compression, voire l'envahissement du réseau veineux profond par la tumeur ainsi que les interventions chirurgicales sont des causes évidentes de maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer. Les cellules tumorales et les cellules du stroma tumoral activent la coagulation en exprimant le facteur tissulaire dont la liaison au facteur VII aboutit à la synthèse de fibrine.¹ Les chimiothérapies peuvent favoriser les thromboses en modifiant le phénotype des cellules vasculaires endothéliales pour les rendre susceptibles de favoriser la coagulation. Le risque de thrombose est particulièrement élevé au cours des traitements associant thalidomide ou lénalidomide et chimiothérapie ou dexaméthasone lors du traitement du myélome et au cours des traitements par sels de platine.^{2, 3} Le bévécizumab, mis en cause dans les premiers essais, ne semble finalement pas augmenter de façon sensible le risque de maladie veineuse thromboembolique.⁴

Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique au cours des cancers

L'incidence de la maladie veineuse thromboembolique varie de 0,5 à 20 % au cours des cancers ; elle est probablement proche de 10 %.⁵ Le risque varie avec la nature du cancer, la thrombose veineuse étant particulièrement fréquente au cours des cancers du pancréas, des lymphomes, des cancers du tube digestif, de l'ovaire et du poumon ; son stade, la maladie veineuse thromboem-

Service de pneumologie, Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 75015 Paris ; université Paris-Descartes-Sorbonne-Paris-Cité, Paris, France.
guy.meyer@egp.aphp.fr



bolique étant beaucoup plus fréquente en cas de métastases ; son type histologique, les adénocarcinomes étant plus souvent associés à une thrombose veineuse que les tumeurs épidermoïdes ; enfin, la maladie veineuse thromboembolique est plus fréquente au cours des premiers mois suivant le diagnostic de cancer.⁶ Les interventions chirurgicales pour cancer sont associées à un risque de maladie veineuse thromboembolique plus élevé que les interventions pour pathologie bénigne ; la chimiothérapie, la radiothérapie, et les thérapeutiques de support telles que les transfusions sanguines, l'érythropoïétine et les facteurs de croissance des polynucléaires augmentent également le risque de thrombose (v. figure).⁶ Certains marqueurs biologiques tels qu'un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL, une thrombocytose et une hyperleucocytose sont également des marqueurs de risque thromboembolique au cours du cancer. Parmi les marqueurs plus spécifiques, des taux élevés de D-dimères et de P-sélectine soluble sont associés à une augmentation du risque.⁵ Si l'âge ne semble pas jouer un rôle majeur, les antécédents thromboemboliques et l'obésité ont été associés à un risque élevé de maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer.⁶ Enfin, le rôle des anomalies de la coagulation semble marginal dans ce contexte.

Faut-il prévenir les thromboses chez les malades atteints de cancer ?

Les antagonistes de la vitamine K (AVK) ne diminuent pas significativement les thromboses symptomatiques sur cathéter veineux central de longue durée mais sont associés à une augmentation non significative des saignements majeurs. Les HBPM ne diminuent pas significativement les thromboses sur cathéter mais ne

semblent pas augmenter les saignements majeurs. Il n'y a donc pas d'indication à une prophylaxie des thromboses de cathéter au cours des cancers.

Deux grands essais randomisés ont évalué l'efficacité des HBPM pour la prévention prolongée de la maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer. La nadroparine administrée à la dose prophylactique de 3800 unités par jour pendant 4 mois a permis de réduire l'incidence des événements thromboemboliques symptomatiques artériels ou veineux de 3,9 % sous placebo à 2,0 % sous nadroparine ; une différence statistiquement significative.⁷ Des résultats similaires viennent d'être publiés avec la sémuloparine, une héparine de très faible poids moléculaire.⁸ Après 3,5 mois de traitement, l'incidence de la maladie veineuse thromboembolique symptomatique était de 1,2 % chez les malades traités par 20 mg de sémuloparine contre 3,8 % chez ceux du groupe placebo, une différence significative.⁸ Les complications hémorragiques n'étaient pas plus fréquentes chez les malades traités. Ces différences semblent trop faibles en valeur absolue pour mettre en œuvre un traitement injectable pendant 4 mois. Dans l'attente de confirmation dans des sous-groupes à plus haut risque, il ne semble pas justifié d'imposer un traitement anticoagulant préventif au long cours chez les malades atteints de cancer.

Quel traitement pour les thromboses veineuses et embolies pulmonaires chez les patients atteints de cancer ?

Au cours du traitement de la maladie veineuse thromboembolique, le risque de récurrence sous AVK est 3 fois plus important en

TABLEAU
Posologie des héparines de bas poids moléculaire en traitement des thromboses liées au cancer

Molécule	Posologie
Daltéparine*	200 UI/kg 1 fois par jour pendant 4 semaines, puis 150 UI/kg 1 fois par jour pendant 3 à 6 mois
Tinzaparine*	175 UI/kg 1 fois par jour pendant 3 à 6 mois
Énoxaparine	150 UI/kg 1 fois par jour pendant 3 à 6 mois

* La daltéparine et la tinzaparine ont une autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

présence d'un cancer actif.⁹ Quatre essais ont évalué un traitement prolongé par HBPM administrée pendant 3 ou 6 mois sans relais par AVK.¹⁰ Le groupe contrôle recevait une héparine suivie d'un AVK pendant 3 ou 6 mois ; l'autre groupe recevant une héparine pendant 3 à 6 mois, à pleine dose dans deux essais et à dose légèrement plus faible dans les deux autres (v. tableau).¹⁰ Dans ces essais, les héparines réduisent les récurrences thromboemboliques significativement de 50 %, sans augmenter les hémorragies.¹⁰ Ces résultats ont amené divers groupes d'experts à recommander l'utilisation d'une HBPM pendant 3 à 6 mois chez les patients atteints de cancer et de maladie veineuse thromboembolique.^{11, 12}

Au-delà du 6^e mois, il est impératif d'évaluer le rapport entre le risque et le bénéfice de la poursuite du traitement. Dans la majorité des cas, il faut poursuivre le traitement en raison d'une persistance de la tumeur et des traitements antitumoraux qui favorisent les thromboses. Dans ce cas, deux possibilités s'offrent au clinicien : poursuivre l'héparine si elle est bien tolérée ou effectuer un relais par AVK. Aucune donnée n'est disponible pour guider ce choix. Trois situations peuvent schématiquement se présenter :

- la tumeur est évolutive, la chimiothérapie est poursuivie, et l'espérance de vie limitée ; si l'HBPM est bien tolérée, le plus sage est de la poursuivre ;
- la tumeur n'est plus évolutive, mais un traitement de longue durée notamment hormonal est poursuivi, l'espérance de vie est alors souvent longue, et le plus logique est d'effectuer un relais par AVK ;
- le traitement par HBPM est mal toléré en raison d'hématomes ou d'indurations aux points de ponction, un relais par AVK peut alors être proposé.

Comment prendre en charge les thromboses sur cathéter veineux central ?

Ces thromboses sont prises en charge de la même façon que les thromboses des membres inférieurs et les embolies pulmonaires. Si le cathéter est fonctionnel et qu'il n'est pas infecté, il doit être laissé en place.¹³

Que faire en cas de récurrence thromboembolique sous traitement ?

Même sous HBPM, la fréquence des récurrences est de l'ordre de 7 %.¹⁴ Dans cette circonstance, une augmentation de 20 % de la dose d'héparine peut être proposée ; cette option semble efficace et bien tolérée, mais ne repose que sur des données limitées ; elle doit n'être envisagée qu'en service spécialisé. Il n'y a pas d'expérience de traitement au long cours par le fondaparinux chez les malades atteints de cancer. Les résultats des filtres caves sont décevants, ce type de matériel s'avérant incapable de maîtriser l'hypercoagulabilité, qui est la cause des récurrences dans ce contexte.

Faut-il traiter les embolies pulmonaires découvertes fortuitement ?

Une embolie pulmonaire peut être découverte sur une tomodensitométrie effectuée pour une autre raison que la suspicion d'embolie pulmonaire. La taille de ces embolies découvertes fortuitement sans avoir été cliniquement suspectées est très variable, du thrombus sous-segmentaire isolé à l'embolie tronculaire. Sous traitement, elles se comportent comme des embolies pulmonaires symptomatiques ; en l'absence de données prospectives, il est recommandé de les traiter comme les formes symptomatiques.¹⁵

Que faire en cas de thrombopénie ?

Le risque de thrombopénie induite par l'héparine est extrêmement faible dans ce contexte ; aucun épisode de ce type n'est signalé dans les essais thérapeutiques ni dans les cohortes qui ont rapporté les résultats des HBPM en traitement prolongé au cours du cancer. Il semble tout de même justifié de surveiller la numération plaquettaire pendant le premier mois.

La survenue d'une thrombopénie induite par la chimiothérapie est, en revanche, beaucoup plus fréquente. L'adaptation de l'anticoagulation à la numération plaquettaire peut être schématiquement résumée de la façon suivante : au-dessus de 100 000 G/L la posologie de l'héparine peut être conservée ; entre 50 000 et 100 000 G/L, il est suggéré de diminuer la posologie de 30 à 50 % de la dose initiale ; en dessous de 50 000 G/L, il est suggéré d'interrompre transitoirement le traitement.¹⁴ Ces chiffres sont donnés à titre indicatif et doivent être adaptés en fonction de l'importance et du caractère récent ou non de la maladie veineuse thromboembolique et du risque hémorragique.

Y a-t-il une place pour les anticoagulants oraux directs ?

Les anticoagulants oraux directs n'ont pas été spécifiquement testés pour traiter la maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer et n'ont pas été comparés aux HBPM dans ce contexte ; même si des résultats préliminaires sont encourageants, ces anticoagulants ne peuvent être administrés dans ce contexte.¹⁶ •

POUR LA PRATIQUE

- Le traitement de la maladie veineuse thromboembolique comporte, soit la daltéparine à la dose de 200 UI/kg pendant un mois suivie de 150 UI/kg pendant 2 à 5 mois, soit la tinzaparine à la dose de 175 UI/kg pendant 3 à 6 mois.
- Au bout de 6 mois, la poursuite et la nature du traitement doivent être réévaluées en centre spécialisé.
- La surveillance des plaquettes sous HBPM peut être limitée au 1^{er} mois de traitement
- Le malade doit être prévenu d'une éventuelle adaptation de la posologie de l'héparine si le chiffre des plaquettes est inférieur à 100 G/L.
- La surveillance de l'activité anti-Xa est inutile.
- En cas de récurrence thromboembolique sous HBPM, il faut augmenter la posologie de 20 %.
- Les inhibiteurs directs oraux du facteur Xa et du facteur IIa ne sont pas indiqués en présence d'un cancer.

RÉSUMÉ Maladie veineuse thromboembolique chez les patients atteints d'un cancer

La maladie veineuse thromboembolique complique près de 10 % des cancers. Son incidence varie avec l'organe atteint, le type histologique et le stade du cancer, elle est favorisée par la majorité des traitements antitumoraux et par certains soins de support. En dehors de certains cas très particuliers, la prophylaxie au long cours ne permet pas une réduction suffisamment importante des thromboses pour être mise en œuvre à large échelle. Le traitement des thromboses associées au cancer repose sur l'utilisation prolongée des héparines de bas poids moléculaire sans relais oral pendant 3 à 6 mois. Au-delà de cette période, le traitement doit le plus souvent être poursuivi mais, en l'absence de données publiées, le choix de la molécule doit être individualisé en fonction de l'évolution du cancer, de la tolérance des injections et du choix du patient. Le traitement des récurrences sous héparine de bas poids moléculaire repose sur une augmentation de la posologie. L'intensité du traitement doit être adaptée pendant les périodes de thrombopénie. Enfin, les nouveaux médicaments oraux n'ont pas encore été testés dans le traitement des thromboses associées au cancer.

SUMMARY Venous thromboembolism and cancer

Venous thromboembolism occurs in up to 10% of patients with cancer. The incidence of thrombosis is varying with the nature, the histologic type and the stage of the disease. The risk of thrombosis is also increased by most of anticancer treatments and supportive care. Although long-term prophylactic treatment is able to decrease the rate of venous thromboembolism in patients with cancer, the absolute reduction is too low to give long-term prophylaxis, except for some rare exceptions. The treatment of cancer associated thrombosis is based on the use of low-molecular weight heparin for at least three to six months. In most cases, anticoagulation should be given for a longer period but the choice of the drug should be individualized on the basis of the evolution of the underlying cancer, overall prognosis, tolerance of injections and patient's preference. Recurrent venous thromboembolism during treatment with low-molecular weight heparin can be treated with a 10% dose escalation. Dose should be adjusted during periods of thrombocytopenia. Finally, the direct oral anticoagulants have not been compared with low-molecular weight heparins for the treatment of cancer associated thrombosis.

RÉFÉRENCES

1. Rickles FR, Falanga A. Activation of clotting factors in cancer. *Cancer Treat Res* 2009;148:31-41.
2. Carrier M, Le Gal G, Tay J, Wu C, Lee AY. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011;9:653-63.
3. Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011;29:3466-73.
4. Hurwitz H, Saltz LB, Van Cutsem E, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2011;29:1757-64.
5. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116:5377-82.
6. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4839-47.
7. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009;10:943-9.
8. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012;366:601-9.
9. Prandoni P, Lensing AW, Piccoli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-8.
10. Louzada ML, Majeed H, Wells PS. Efficacy of low- molecular- weight- heparin versus vitamin K antagonists for long term treatment of cancer-associated venous thromboembolism in adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Thromb Res* 2009;123:837-44.
11. Mismetti P, Baud JM, Becker F, et al. Recommandations de bonne pratique: prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. *J Mal Vasc* 2010;35:127-36.
12. Farge D, Deboudeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11:56-70.
13. Deboudeau P, Farge D, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11:71-80.
14. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
15. Sahut d'Izarn M, Caumont-Prim A, Planquette B, et al. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2012;10:2032-8.
16. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2014;doi:10.1378/chest.14-0402.

G. Meyer déclare participer à des essais cliniques comme co-investigateur, expérimentateur non principal, ou collaborateur à l'étude pour les entreprises Daiichi Sankyo, Bayer, Sanofi Aventis et Leo Pharma ; être invité à donner des Conférences, en qualité d'intervenant non rémunérées par Leo Pharma, Sanofi Aventis, Boehringer-Ingelheim et Bayer ; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Leo Pharma, Boehringer-Ingelheim, Bayer et Daiichi Sankyo.